

## РАЗДЕЛ I ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 618.3 – 073.43

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЙ ДИСФУНКЦИИ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В III ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

*Александрович А.С., Пальцева А.И.*

Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

### DETERMINING DEPENDENT DYSFUNCTION OF THE ENDOTHELIUM OF BLOOD VESSELS OF PREGNANCY

*Aleksandrovich A.S., Paltseva A.I.*

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

**Реферат.** Для изучения эндотелийзависимой дисфункции артериальных сосудов у беременных обследованы беременные III триместра беременности с компенсированной формой фето-плацентарной недостаточности и с субкомпенсированной формой фето-плацентарной недостаточности, а также здоровые беременные III триместра. Для выявления эндотелийзависимой дисфункции проводилась проба с реактивной гиперемией с определением чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии. Установлено, что у беременных III-го триместра с субкомпенсированной формой фето-плацентарной недостаточности показатель чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии составил 2,017, что достоверно выше, в сравнении с аналогичным показателем в группе «Контроль» и у беременных III триместра с компенсированной формой фето-

плацентарной недостаточности (0,222 и 0,383, соответственно,  $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** беременность, фето-плацентарная недостаточность.

**Abstract.** To determine dependent dysfunction of the endothelium dysfunction of blood vessels were studied pregnant women in III trimester of pregnancy with compensated form of feto-placental insufficiency and sub compensated form of feto-placental insufficiency, and healthy pregnant III trimester. To detect endothelium dysfunction was conducted test with reactive hyperemia to the definition of the sensitivity of the brachial artery to the shear stress on the endothelium. It was found that in pregnant women the III-rd trimester with sub compensated form feto-placental insufficiency indicator of the sensitivity of the brachial artery to the shear stress on the endothelium was 2,017, which was significantly higher compared to the same period in the group «Control» and in pltk pregnant III trimester compensated form of feto-placental insufficiency (0,222 and 0,383, respectively,  $p < 0,05$ ).

**Key words:** pregnancy, feto-placental insufficiency.

**Введение.** Доказано, что при физиологически протекающей беременности плацентарные сосуды находятся в состоянии дилатации и не реагируют на сокращающие стимулы. Это обстоятельство обеспечивает равномерное поступление кислорода и питательных веществ к плоду. Рефрактерность сосудов плаценты и системы кровообращения матери в целом к вазопрессорам обеспечивается за счет возрастающей продукции эндотелиальных факторов релаксации – простациклина и монооксида азота (NO) [3].

Структурные изменения, происходящие в сосудах в ответ на их расслабление и сокращение, лежат в основе нарушений плацентарного кровообращения [4].

Выраженность клинических проявления плацентарной недостаточности предопределяет нарушение продукции факторов, которые обеспечивают дилатацию плацентарных сосудов [2].

В клинической практике важно выделять относительную (компенсированную и субкомпенсированную) и абсолютную (декомпенсированную) плацентарную недостаточность (далее - ПН).

Компенсированная ПН (фаза устойчивой гиперфункции) развивается при угрозе прерывания беременности и нетяжелых формах позднего гестоза (отеки, нефропатия I степени) в случае, если эти осложнения успешно поддаются медикаментозной коррекции. Субкомпенсированная ПН (фаза начавшегося истощения компенсаторных механизмов) обычно наблюдается у женщин, у которых осложненное течение беременности развивается на фоне экстрагенитальной патологии [5].

Развитием плацентарной недостаточности сопровождаются практически все осложнения беременности. Так, при невынашивании беременности частота развития этой патологии составляет от 50% до 77% [2, 7], при гестозах – 32%, при экстрагенитальной патологии – 25-45% [2, 7, 10]. Особое место в этиологии ПН принадлежит острой и хронической инфекции. Частота ее развития у беременных, перенесших вирусную и бактериальную инфекцию, составляет более 60% [9].

Традиционно для диагностики ПН используется доплеровское исследование кровотока в системе мать-плацента-плод, считающееся «золотым стандартом» [6]. Однако этот метод практически бесполезен в случаях минимальной степени нарушения кровообращения.

**Цель исследования:** изучение напряжения сдвига на эндотелии, как фактора релаксации сосудов через повышение продукции монооксида азота, с помощью ультразвука высокого разрешения у беременных с компенсированной и субкомпенсированной формами фето-плацентарной недостаточности в III триместре беременности.

**Материал и методы исследования.** Обследовано 18 беременных III триместра беременности с компенсированной формой фето-плацентарной недостаточности в возрасте от 17 лет до 41 года (в среднем –  $28,0 \pm 1,7$  года) – «Группа № 1». Средний срок беременности в этой группе составил  $36,0 \pm 1,4$  недели.

Вторую группу («Группа № 2») составили 10 беременных с субкомпенсированной формой ПН III триместра в возрасте от 20 до 38 лет (в среднем –  $29,0 \pm 1,5$  года). Средний срок беременности в этой группе составил  $37,0 \pm 1,2$  недели.

Контрольную группу («Контроль») составили 10 здоровых беременных III-го триместра в возрасте от 17 до 32 лет (в среднем

–  $25,0 \pm 1,5$  года). Средний срок беременности в этой группе составил  $37,0 \pm 1,6$  недели.

Ни одна из обследованных не получала лекарственных препаратов в течение последних 2 недель до исследования.

Методика определения состояния эндотелия с помощью УЗВР предложена в 1992 г. Celermajer D.S. с соавт. [1]. Ультразвуковой тест основан на изучении реакции эндотелия на физиологические стимулы, которая, главным образом, зависит от его способности вырабатывать моно оксид азота. Исследование с помощью ультразвука является неинвазивным, достоверным методом. Основной недостаток – невозможность непосредственной визуализации маточно-плацентарных сосудов, в связи с чем, для исследования обычно используют плечевую артерию. Для выявления эндотелий зависимой дисфункции проводилась проба с реактивной гиперемией (далее – РГ).

Исследование проводилось на правой верхней конечности с помощью линейного датчика 12 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы GE Voluson 730 EXPERT (США). Плечевую артерию лоцировали в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба. Ее диаметр измеряли от передней до задней линии, разделяющей мышечную и адвентициальную оболочки сосуда, на фиксированном расстоянии от анатомических маркеров. Исследование проводилось в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот).

Перед проведением исследования пациентка находилась в горизонтальном положении не менее 10 минут. В исходном состоянии измеряли диаметр плечевой артерии (далее – ПА) и максимальную линейную скорость кровотока. Затем проводили пробу с РГ, для чего выше места локации накладывали манжету сфигмоманометра и накачивали ее до давления, превышающего систолическое на 50 мм рт. ст. Длительность прекращения кровотока составляло 5 минут. Сразу после выпуска воздуха в течение 15 секунд (фаза реактивной гиперемии) записывали скорость кровотока и в течение 60 секунд – диаметр ПА.

При анализе доплеровской кривой оценивались следующие показатели: максимальная систолическая и конечно-диастолическая скорость кровотока, систоло-диастолическое соотношение (S/D), пульсационный индекс (Pi), индекс резистент-

ности ( $R_i$ ). Изменения диаметра сосуда и скорости кровотока при пробе с реактивной гиперемией определяли в процентном отношении к исходной величине.

Статистический анализ проводился при помощи пакета стандартных статистических программ Statistica. Количественные показатели представлены в виде средней арифметической ( $M$ ), стандартного отклонения ( $\sigma$ ), доверительного интервала. В зависимости от нормальности распределения значений исследуемых переменных для сравнения двух независимых выборок использовался  $t$ -тест или тест Манна-Уитни. Для определения характера зависимости между данными использовался линейный регрессионный анализ.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Учитывая сложность сравнения показателей диаметра плечевой артерии и скоростей кровотока в разных группах, когда у одних пациенток значительно возрастала скорость кровотока, но при этом не происходило достоверного изменения диаметра артерии, а у других значительно меньше изменялся диаметр артерии при сравнимых скоростях кровотока, предложено использовать параметр напряжения сдвига на эндотелии.

Напряжение сдвига на эндотелии  $t$  вычисляется (в предложении Пуазейлевого течения) по формуле:

$$t = 4\eta V/D,$$

где  $\eta$  – вязкость крови (в среднем 0,05 Пз);

$V$  – максимальная скорость кровотока;

$D$  – диаметр плечевой артерии.

По этой формуле можно вычислить исходное напряжение сдвига  $t_0$  и напряжение сдвига при реактивной гиперемии  $t_1$ . Зная изменение стимула – напряжения сдвига ( $\Delta t$ ) и соответствующее ему изменение диаметра ПА ( $\Delta D$ ), вычисляют чувствительность ПА к напряжению сдвига, то есть ее способность к дилатации ( $K$ ):

$$K = (\Delta D/D_0)/(\Delta t/t_0).$$

Рассчитанные по приведенным формулам значения показателей для обследованных групп представлены в таблице

Таблица – Скорость кровотока и чувствительность к напряжению сдвига на эндотелии плечевой артерии у женщин III триместра беременности.

Группы	Число наблюдений, n	Исх. d ПА, см	Потоковая дилл. ПА, %	Исх. скор. см/сек	Измен. скор. на реакт. гипер. %	К
Контроль	10	0,29±0,11	28,5±2,0	37,41±2,1	-3,7±4,2	0,222
Группа № 1	18	0,35±0,01	10,0±3,5*	44,28±2,6	-3,6±5,4	0,383
Группа № 2	10	0,38±0,01	6,7±3,3*	44,24±3,4	0,6±6,6	2,017**

\* – достоверное отличие в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ );

\*\* – достоверное отличие в сравнении с «Группой № 1» и контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

У пациентов группы № 1 исходный диаметр плечевой артерии колебался в пределах от 0,27 до 0,45 см, что не имело достоверных отличий от пациентов контрольной группы.

Процент потоковой дилатации у 3 беременных был отрицательный (-8,82%; -3,03% и -2,56%), у 2 – потоковая дилатация ПА отсутствовала, у остальных процент дилатации ПА был положительный (от 2,5% до 51,9%). Средний показатель потоковой дилатации в группе № 1 имел статистически значимую величину в сравнении с контрольной группой и составил 10,0±3,5%.

Исходная скорость кровотока у пациентов группы № 1 колебалась от 22,96 до 60,50 см/сек и не имела достоверных отличий от пациентов контрольной группы. У 10 беременных изменение скорости кровотока в ПА на реактивную гиперемия было отрицательным, у остальных 8 – определялось увеличение скорости кровотока. Средняя чувствительность ПА к напряжению сдвига в группе № 1 составила 0,383.

У пациентов группы № 2 исходный диаметр плечевой артерии колебался в пределах от 0,33 до 0,47 см, что не имело достоверных отличий от пациентов контрольной группы. Процент потоковой дилатации у 1 беременной был отрицательный (-10,64%), у 1 – потоковая дилатация ПА отсутствовала, у остальных процент дилатации ПА был положительный и колебался в пределах от 2,5 до 25,7%.

Средний показатель потоковой дилатации в группе № 2 имел статистически значимое отличие в сравнении с контрольной группой и составил  $6,7 \pm 3,3\%$ . Исходная скорость кровотока у пациентов группы № 2 колебалась от 28,66 до 59,23 см/сек и не имела достоверных отличий от пациентов контрольной группы.

У 50% беременных изменение скорости кровотока в ПА на реактивную гиперемия было отрицательным, у остальных 50% – определялось увеличение скорости кровотока. Средняя чувствительность ПА к напряжению сдвига в группе № 2 составила 2,017 и достоверно отличалась от аналогичного показателя в группе № 1 и в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в настоящее время в арсенале акушеров-гинекологов есть надежный неинвазивный метод определения состояния эндотелия сосудистой стенки в норме и при фето-плацентарной недостаточности еще на доклинической стадии.

Использование ультразвука высокого разрешения открывает новые возможности для профилактического акушерства в плане изучения этапов нарушения плацентарной недостаточности.

#### **Выводы.**

1. Для оценки функции эндотелия у женщин III триместра беременности предпочтительнее использовать параметры напряжения сдвига на эндотелии, а также чувствительность ПА к напряжению сдвига на эндотелии, как достоверные показатели, характеризующие способность к релаксации артериальных сосудов всего организма.

2. У беременных III-го триместра с субкомпенсированной формой ПН показатель чувствительности ПА к напряжению сдвига на эндотелии составил 2,017, что достоверно выше в сравнении с аналогичным показателем в группе «Контроль» и у беременных III-го триместра с компенсированной формой ПН (0,222 и 0,383, соответственно,  $p < 0,05$ ).

#### **Литература**

1. Афанасьева, Н. В. Исходы беременности и родов при фето-плацентарной недостаточности различной степени тяжести / Н. В. Афанасьева, А. Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 7–13.

2. Медведев, М. В. Клиническое руководство по

ультразвуковой диагностике / М. В. Медведев. – М.: Медицина, 1996. – Т. 2. – 257 с.

3. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных артериальной гипертонией / О. В. Иванова [и др.] // Кардиология. – 1998. – № 3. – С. 37–42.

4. Фетоплацентарная недостаточность: учебное пособие / Ю. С. Парашук [и др.]. – Харьков: ХГМУ, 1999. – 45 с.

5. Плацентарная недостаточность: учебное пособие / О.Н. Аржанова [и др.]; под ред. Э. К. Айламазяна. – СПб: СПбУ, 2006. – 24 с.

6. Погорелова, О. А. Методы определения диаметра плечевой артерии с помощью ультразвукового сканирования / О. А. Погорелова, Т. В. Балахонова // Визуализация в клинике – 1997. – № 10. – С. 47–54.

7. Плацентарная недостаточность / Г. М. Савельева [и др.]. – М.: Медицина, 1991. – 276 с.

8. Радзинский, В. Е. Плацентарная недостаточность при гестозе / В. Е. Радзинский, И. М. Ордянец // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 1. – С. 11–6.

9. Сидельникова, В. М. Актуальные проблемы невынашивания беременности / В. М. Сидельникова. – М.: Медицина, 1999. – 138 с.

10. Федорова, М. В. Плацентарная недостаточность / М.В. Федорова // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 6. – С. 40–43.

11. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией / Т.В. Мартынюк [и др.] // Кардиология. – 1997. – № 10. – С. 25–30.

12. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer [et al.] // Lancet. – 1992. – № 7. – P. 1111–5.